Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. O. Müller

Über die Abhängigkeit der Wirkung des Ovarialhormons von der Wasserstoffionenkonzentration im tierischen Organismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von

Hans Dietz

aus Heilbronn a. N.

1933

Buchdruckerei des Tübinger Studentenwerks

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Gaupp

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Bock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon im Jahre 1907 stellte Kretschmer 1) fest, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins am Tier bei gleichzeitiger intravenöser Infusion von Salzsäure 1 : 100 000 auf das 6 bis 7fache verlängert werden kann. Fröhlich und Pollak 2) zeigten 1914 an Hand von Durchspülungsversuchen an der Kaltblüterleber, wie Säure die zuckertreibende Wirkung des Adrenalins steigert, während Alkali sie stark hemmt. Versuche von Elias und Sammartino 3) erbrachten unter anderem das Ergebnis, daß die subkutane Adrenalininjektion am Kaninchen zu einer mächtigen Azidosis führt und daß ferner an mit Alkalilösung durchspülter Leber die Zucker ausschwemmende Wirkung des Adrenalins gehemmt wird; jedoch erwies sich die dadurch unwirksam gemachte Adrenalinlösung noch an derselben Leber als wirksam, sobald die zugeführte Alkalilösung (n/6 NaOH) durch Säurezusatz neutralisiert wurde. Aehnliches beobachteten auch Gottschalk und Pohle 4) am Kaninchen. Nach peroraler Einführung großer Mengen von Natriumbikarbonat mittels Magenschlauch blieb eine nachfolgende Adrenalininjektion ohne blutzuckersteigernde Wirkung, während beim nicht mit Natriumbikarbonat vorbehandelten Kontrolltier eine starke Erhöhung des Blutzuckerspiegels auftrat. Abderhalden und Wertheimer 5) veröffentlichten im Jahre 1924 Versuche, wonach sie Ratten zum Teil mit kohlehydratreicher Nahrung fütterten und dann diesen Tieren gleiche Insulinmengen injizierten. Dabei konnten sie feststellen, daß sich am äußeren Verhalten der Tiere, an der Temperaturkurve, an der Blutzuckerkurve und endlich auch am Gaswechsel eine verschiedene Reaktion der kohlehydraternährten Tiere auf Insulin zeigte. Dieselben Versuche führten sie auch mit Adrenalin aus, wobei auf die angewandten Adrenalindosen bei den gemischt, d. h. vorwiegend mit Kohlehydrat ernährten Tieren regelmäßig ein deutlicher Anstieg des Gaswechsels erfolgte, während bei den kohlehydratfrei ernährten Tieren so gut wie kein Ansteigen, ja sogar zum Teil ein Sinken des Gaswechsels auftrat. Ebenso ergaben seine Untersuchungen betreffs der Hyperglykämie nach Adrenalinzufuhr, daß die Hyperglykämie nach Adrenalin bei kohlehydratfrei ernährten Tieren auffallend stärker war, als bei Tieren, die reichlich mit Kohlehydrat ernährt wurden. Diese Versuche wurden von den beiden Autoren in etwas abgeänderter Weise wiederholt. Statt kohlehydratfreier und kohlehydratreicher Nahrung gaben sie eine vorwiegend saure bezw. basische Nah-

rung. Ausgehend von der Tatsache, daß Grünfutternahrung basisch, Körnernahrung sauer ist, führten sie die oben angeführten Versuche an mit Grünfutter bezw. mit Hafer (sauer) ernährten Tieren durch und konnten nachweisen, daß die basisch ernährten Tiere auf Insulin erheblich stärker reagierten, als die sauer ernährten Tiere des gleichen Wurfes, und daß umgekehrt die sauer ernährten Tiere auf Adrenalin stärker reagierten als die basisch ernährten. Mc Carrison 7) hat gezeigt, wie der mydriatische Effekt des Adrenalins auf das ausgeschnittene Krötenauge mit der Wasserstoffionenkonzentration der Flüssigkeit, in der sich das Testobjekt befindet, variabel ist.

Unter physiologischen Verhältnissen besteht zwischen den einzelnen Hormonen ein gewisser Gleichgewichtszustand. Zondek und Reiter 8) halten es aber nicht für wahrscheinlich, daß der Sekretionsgrad der Schilddrüse z. B. gerade so abgestimmt ist, daß der erforderliche Gleichgewichtszustand innerhalb des hormonalen Systems dauernd aufrecht erhalten bleibt; vielmehr nehmen sie an, daß die Gleichgewichtseinstellung mit Hilfe eines empfindlichen Regulationsmechanismus geschieht. Wie die Fermente nur in bestimmt zusammengesetzten Medien das Optimum ihrer Wirkung entfalten, so glauben sie dies auch für die Hormone annehmen zu dürfen. Unter diesen Voraussetzungen gingen sie dazu über, die Thyroxinwirkung auf die Entwicklung der Kaulquappen zu prüfen unter Veränderung der Nährflüssigkeit. Dieser führten sie Kalium bezw. Kalzium bei in Form von KCl bezw. $CaCl_2$ und stellten fest, daß durch die mit Kalium angereicherte Nährflüssigkeit die Thyroxinwirkung auf die Metamorphose der Kaulquappen verstärkt wird, d. h. daß die charakteristischen Erscheinungen der Metamorphose früher auftreten als bei einer alleinigen Fütterung mit Thyroxin. Umgekehrte Ergebnisse wurden bei einer Anreicherung der Nährflüssigkeit mit Kalzium erzielt: die Thyroxinwirkung wird durch Kalzium gehemmt und verzögert bezw. aufgehoben. Aus diesen Untersuchungen und Ergebnissen zogen Zondek und Reiter die Schlußfolgerung, daß die Hormone nicht an und für sich, sondern nur im Rahmen einer bestimmten Elektrolytkonstellation Träger der ihnen als spezifisch zugeschriebenen Wirkungen sind, daß also die Hormonwirkung nicht nur von der Sekretionsmenge der Hormondrüsen und von den nervösen Zentren und ihren Leitungsbahnen abhängig ist, sondern auch von der Peripherie, d. h. der physicochemischen Beschaffenheit der Zellen selbst. Da unter allen Elektrolyten den H- und OH-Ionen die wesentlichste Bedeutung für den Zustand der Zellkolloide und somit auch für das funktionelle Geschehen an der Zelle zukommt, ging H. Zondek 9) in Gemeinschaft mit Ucko in seinen Untersuchungen weiter, indem er die Nährflüssigkeit bezüglich der H- und OH-Ionen veränderte. Zondek und Ucko gingen davon aus, daß

die Hormone erst an der Peripherie d. h. an der Gewebszelle aktiviert und abgestimmt werden, daß der Organismus an der H- und OH-Isoionie des Blutes festhält, während in den weniger gepufferten Geweben eine größere Variationsmöglichkeit gegeben ist und daß drittens die Gewebe bezüglich der H- Ionenkonzentration sich von der des Blutes unterscheiden. Bei den Versuchen zeigte sich bei einer pH zwischen 7,0 und 7,7 die Schilddrüsenwirkung sehr schwach, ja sie war zum Teil sogar aufgehoben. Bei einer pH von zirka 6,4 bis 7,0 war dagegen eine deutliche Verstärkung der Schilddrüsenwirkung zu erkennen, desgleichen aber auch bei starker alkalischer Reaktion mit einer pH zwischen 7,7 und 8,5; hingegen trat bei starker Säuerung mit einer pH zwischen 5,5 und 6,4 eine deutliche Hemmung der Thyreoidinwirkung auf.

Aus all den erwähnten Versuchen geht also mit Deutlichkeit hervor, daß sowohl die Wirksamkeit des Schilddrüsen- und Nebennierenhormons, als auch die des Insulins durch Säuerung bezw. Alkalisierung der Gewebe beeinflußt werden kann, daß also, wie H. Zondek besonders hervorhebt, der physicochemischen Beschaffenheit der Peripherie für das Zustandekommen physiologischer und pathologischer Inkretwirkungen eine fundamentale Bedeutung zukommt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob das, was von dem Thyreoidin, dem Adrenalin und dem Insulin gesagt wurde, auch für das Ovarialhormon Gültigkeit besitzt, mit anderen Worten, ob sich durch Säuerung bezw. Alkalisierung der Gewebe auch eine verschiedene Wirkungsweise des Ovarialhormons nachweisen läßt.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die unten aufgeführten Versuche angestellt. Die Grundlage bildete die Brunstreaktion der Nagetiere, die bekanntlich als Testobjekt zum Nachweis des weiblichen Sexualhormons dient; d. h. wenn man einer reifen, kastrierten Maus Ovarialhormone zuführt, so wird das Tier wieder östrisch.

In der Verfolgung unserer Fragestellung bedienten wir uns folgender

Versuchsanordnung.

40 reife weibliche Mäuse wurden 14 bis 21 Tage lang auf ihren Brunstzyklus geprüft, wobei nach der von Allen und Doisy angegebenen Abstrichmethode verfahren wurde. Eine absolute Regelmäßigkeit in der Wiederkehr des Schollenstadiums konnten wir, auch schon bei früheren Kontrollen des Brunstzyklus, nur bei wenigen Mäusen feststellen. Es ergab sich ein Auftreten des Oestrus, d. h. des einwandfreien Schollenstadiums, im durchschnittlichen Abstand von 4 bis 8 Tagen.

Anschließend wurden sämtliche Mäuse kastriert. Dabei wurde so vorgegangen, daß außer den Eierstöcken auch noch die Tuben, sowie das umgebende Fettgewebe, in das die Ovarien eingebettet sind, entfernt wurden, um evtl. vorhandene Nebenovarien mit zu exstirpieren. B. Zondek 10) erwähnt in seinem Buch „Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens" die Möglichkeit eines Wiederauftretens des Oestrus bis zu 8 Wochen nach der Kastration. Im Zusammenhang mit anderen Versuchen sind wir schon früher bei der Kastration der Mäuse in derselben Weise wie oben vorgegangen und haben bei etwa 20 Tieren bis zwischen 6 und 8 Wochen nach der Kastration den Scheidenabstrich kontrolliert, ohne dabei jemals wieder ein Schollenstadium gefunden zu haben. Aus diesem Grunde prüften wir diesmal nur 14 Tage lang nach der Kastration die Veränderungen der Scheidenschleimhaut durch tägliche Abstriche nach. Ein Schollenstadium ließ sich dabei nie wieder feststellen.

Nun galt es, die Tiere durch Ernährung sauer bezw. alkalisch zu machen. Die gewöhnliche Ernährung erfolgte mit Weißbrot und Leitungswasser. Zum Zwecke der Gewebssäuerung wurden 12 Tiere mit Hafer (in Form von Haferflocken) und Wasser, in das $^1/_{10}$ normale Salzsäure gebracht wurde, ernährt. Die übrigen Tiere sollten mit vorwiegend alkalischen Nahrungsmitteln gefüttert werden. Bei zu diesem Zweck ausgeführten Vorversuchen zeigte sich aber, daß die hiezu für Mäuse in Frage kommenden Nahrungsmittel wie Rüben aller Art und Kartoffeln (natürlich in rohem Zustand) von den Tieren, auch in fein verteilter Form, nicht gefressen wurden. Die Mäuse hungerten lieber, ja gingen zum Teil sogar an Hunger zugrunde. Deshalb mußte die Gewebsalkalisierung auf dem Wege der künstlichen Zufütterung erzielt werden. Eine vorne abgestumpfte Spritzennadel mit einer nahe dem Ende angebrachten, seitlichen Oeffnung wurden den Tieren zweimal täglich als „Schlundsonde" in den Magen eingeführt. Hierdurch war es möglich, den Tieren zweimal täglich, vormittags und nachmittags, je etwa 1 ccm $^1/_{10}$ normale Natriumbikarbonatlösung zu verabreichen. Bei diesen Zwangsversuchen mußte naturgemäß mit einem größeren Verlust an Versuchstieren gerechnet werden, weshalb hiefür von vornherein mehr Tiere verwendet wurden. Außer dieser Fütterung erhielten die Mäuse noch Weizenbrot, ein nach Neumann 11) nur ganz schwach saures Nahrungsmittel, sowie Leitungswasser gemischt mit $^1/_{10}$ normaler Natriumbicarbonatlösung.

Der Urin der Versuchstiere wurde täglich mit Lakmuspapier geprüft. Bei den mit Haferflocken ernährten Tieren war er durchweg stark sauer. Bei den alkalisch ernährten Tieren ließ sich hie und da, besonders morgens, eine neutrale oder gar saure Reaktion feststellen. Um einen genaueren Einblick in den Grad der Säuerung

bezw. Alkalisierung zu erhalten, wurde deshalb nachträglich noch der pH-Gehalt des Urins mittels des Folienkalorimeters nach Wulf gemessen. Dabei wurden dieselben Tiere in der oben angeführten Weise wieder sauer oder alkalisch gefüttert, bezw. in gewöhnlicher Weise mit Weißbrot und Leitungswasser ernährt. Bei den sauer und normal ernährten Tieren wurde täglich vor- und nachmittags der pH-Gehalt des Urins festgestellt. Der pH-Wert der mit Alkali ernährten Tiere wurde insgesamt viermal täglich kontrolliert. Zuerst morgens um 9 Uhr, dann um 11—12 Uhr, um $^1/_2$4 Uhr und um 6 Uhr. Nach der ersten und nach der 3. Messung erhielten die Tiere ungefähr 1 ccm $^1/_{10}$ normal Natriumbikarbonatlösung zugeführt.

Die Ergebnisse der Messungen waren folgende: Der pH-Gehalt des Urins der normal ernährten Tiere schwankte zwischen 6,4 und 6,8; meist betrug er 6,5 oder 6,6.

Bei den saueren Tieren betrug der pH-Wert mindestens 5,2 und höchstens 6,2; meist schwankte der Wert zwischen 5,4 und 5,9.

Die unregelmäßigen pH-Werte der alkalisch ernährten Tiere werden am besten an Hand eines Schemas aufgeführt, das die pH-Werte des Urins zweier Tiere im Verlauf von 3 Tagen zeigt.

1. Tier.

	9 h	12 h	$^1/_2$4 h	6 h
1. Tag	6,6	7,8	6,8	8,0
2. Tag	7,1	7,6	6,8	8,6
3. Tag	7,8	7,6	7,2	8,4

2. Tier.

	9 h	12 h	$^1/_2$4 h	6 h
1. Tag	6,9	8,2	7,2	8,0
2. Tag	6,7	7,0	6,9	7,1
3. Tag	7,8	7,4	6,8	7,5

Hieraus ist ersichtlich, daß der pH-Gehalt zwischen 6,6 und 8,6 schwankt. Meist war der Urin morgens vor der ersten Schlundsondenernährung schwach sauer, um dann im Laufe des Tages nach der alkalischen Seite umzuschlagen. Manchesmal bewegten sich die Werte im Verlauf eines Tages auch um den Neutralpunkt herum. Die meisten Werte lagen aber zwischen 6,8 und 7,8.

Die künstliche Ernährungsweise, die eine Alkalizufuhr von immer genau denselben Mengen nicht gewährleistete, sowie die notwendige Zufütterung von leicht saurem Brot hatten mit zur Folge, daß eine

dauernde stärkere und ebenso gleichmäßige Alkalisierung nicht erreicht werden konnte. Am meisten dürfte aber dafür doch die Neigung zur raschen Pufferung ins Gewicht fallen. So lassen sich die neutralen oder schwach sauren Reaktionen, die besonders morgens beobachtet wurden, nachdem die Tiere die Nacht hindurch ohne Alkalizufuhr geblieben waren, wohl erklären.

Anders die Verhältnisse bei den Hafertieren. Dank der natürlichen Ernährung fielen die oben angeführten Komplikationen weg, und so war auch die Möglichkeit einer gleichmäßigeren Uebersäuerung gegeben. Daß die pH-Werte aber nie in das Gebiet der bei normalen Tieren festgestellte Werte fielen, ist in erster Linie auf den Mangel einer genügenden Alkalireserve zurückzuführen.

Mit der sauren bezw. alkalischen Ernährung der Tiere wurde 4 Tage vor der Injektion des Ovarialhormons begonnen. Sie wurde festgesetzt bis zur Beendigung der Kontrolle der Scheidenabstriche. Verwendet wurde für die Versuche das Follikulin-Menformon als ein hochwirksames Ovarialpräparat.

In 1 ccm der käuflichen Lösung sind 40 Einheiten Follikulin enthalten. Diese Menge wurde mit 19 ccm sterilem Wasser verdünnt, so daß nunmehr in 0,5 ccm Flüssigkeit 1 Mäuseeinheit enthalten war. Von dieser Lösung wurden morgens 0,3 ccm und abends 0,4 ccm, also 1,4 ccm Mäuseeinheiten, injiziert. Wir haben absichtlich eine Mäuseeinheit überschritten, um bestimmt die notwendige Menge zu injizieren. Hierauf wurden die Veränderungen der Scheidenschleimhaut 8 Tage lang je morgens zwischen 11 und 12 Uhr und nachmittags zwischen 6 und 7 Uhr durch Abstriche kontrolliert. In den folgenden Tabellen sind die gewonnenen Abstrichergebnisse zusammengestellt.

Gruppe A: Die sauer ernährten Tiere.

Tier I.

Stunden n. d. 1. Infekt.	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	++	+	+			Dioestrus
31			kein Material			
48			+	+++		Prooestrus
55			+		+++	„
72					+++++	Oestrus
79					+++++	Oestrus
96	++	++	+		+++	Metoestrus
103	++	+++	++		++	„
120	+++	++	++		+	Met-bis Dioestrus
127	+	+	+			Dioestrus
144	+++	+++	+++			„
151	++++		+			„
168	+++	+++	++			„
175	+	++	+			„
192	++	++	+			„
199	++	++	++			„

Tier II.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+++	+++	++			Dioestrus
31	++	+	++			„
48	+	+	+			„
55		(+)	+++			Di-bis Prooestrus
72					+++++	Oestrus
79	+	+			+++	Metoestrus
96	++	++++	++		+	Met-Dioestrus
103	+++	+++	+++			Dioestrus
120	++++	++	++			„
127	++++	+	+			„
144	++	++	++			„
151	++	+++	+			„
168	++	+	+			„
175	++	+	+			„
192	+	+	+++			„
199	+	+	+++			„

Tier III.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	+	+			Dioestrus
31	+	+	++			„
48				++		Prooestrus
55				++	+	Pro- bis Oestrus
72					++++	Oestrus
73					++++	„
96	+	+++			+++	Metoestrus
103	+	+++			+++	„
120	+++	+++	+++			Dioestrus
127	++++	++	++			„
144	+++	+	+			„
151	++++	+	+			„
168	++++		+			„
175	++++		++			„
192	+	+	+++			„
109	++	++	++			„

Tier IV.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24			kein Material			
37	++++	+	(+)			Dioestrus
48			++++			Prooestrus
55			+++		+	„
72					++++	Oestrus
79					++++	„
96	++++	++	+		+++	Metoestrus
103	+++	+++	+		+	„
120	+++	++++	++			Dioestrus
127	++++	++	++			„
144	++	++	++			„
151	++	++	++			„
168	++	++	++			„
175	+	+	+++			„
192	++++	+	+			„
199	++++	++	++			„

Tier V.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel.	Schollen	Stadium
24	+++	+++	+++			Dioestrus
31	+	+++	+++			„
48			+++			Prooestrus
55				++++		„
72					++++	Oestrus
73	++	+++	+++		+++	Metoestrus
96	++	+++++	++			„
103	++	+++	++			„
120	+++	+++	+++			Dioestrus
127	+++++	+++++	+			„
144	++	+	++			„
151	++	+	++			„
168			Kein Material			
175	+	+	+			„
192	+++	++	++			„
199	+	++	+			„

Tier VI.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+++	+++	+++			Dioestrus
31	+++	++	++			„
48	+	+	++			„
55			++++			Prooestrus
72	++	+++			++	Metoestrus
73	++	+++			++	„
96	++ ++	++	++		+	Met- bis Dioestrus
103	+++	+++	+++			Dioestrus
120	+	+	+			„
127	+	+	+			„
144	++	+++	++			„
151	++	++	+++			„
168	+	++	++			„
175		++	++			„
192	++	++	++			„
199	++	++	++			„

Tier VII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	++++	+			Dioestrus
31	+	+	+++			Di- bis Prooestrus
48	+		++++			„
55				++		Prooestrus
72	++	(+)	+		++++	Beg. Metoestrus
79	++	++	++		+++	Metoestrus
96	+++	+++	+		++	„
103	+++	+++	+		++	Met- bis Dioestrus
120	+++	++	++		+	Dioestrus
127	+++	+++	++			„
144	++++	+	+			„
151	+++	++	+			„
168	++	+++	++			„
175	+	+	+++++			Di- bis Prooestrus
192	++	++	+++			Dioestrus
199	+++	+++	+++			Dioestrus

Tier VIII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+++	++	+			Dioestrus
31	+	++	++			Dioestrus
48	+	+	+++			Dioestrus
55			kein Material			
72			++		+++	Prooestrus
79					+++++	Oestrus
96	++	+++			+++	Metoestrus
103	++++	++	+		+	„
120	+++	+++	++			Dioestrus
127	++	++	+++			Dioestrus
144	++++			+		
151	+	+	+			Dioestrus
168	+	+	+			„
175		+	++			„
192		+	++			„
199	+++	+	++			„

Tier IX.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	+	+			Dioestrus
31	+	+	+			„
48	+	+	+++			„
55			+++			„
72			++		+++	Pro-oestrus
79					+++++	Oestrus
96	+++	+			+++	Metoestrus
103	++	+++			++	Metoestrus
120	++	+++	++			Dioestrus
127	++++	+++	++			„
144	+	+	+			„
151			kein Material			
168	+	+	+			„
175	+	+	+			„
192	++	+++	++			„
199	++	+++	++			„

Tier X.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24			kein Material			
31	+	+	+			Dioestrus
48	+	+	+			Dioestrus
55		+	+++		+	Di- bis Prooestrus
72			++		++++	Pro- bis Oestrus
79	+	+++	+		+++	Metoestrus
96	++++	+++	++		+	„
103	+++	+++	++		+	„
120	+++	+	+			Dioestrus
127	+++	+	+			„
144			kein Material			
151	(+)	+	++			„
168	++	+	++			„
175			kein Material			
192	++++	+	+	+		„
199	+++	++	+			„

Tier XI.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+ + +	+ + +	+ + +			Dioestrus
31						
48				+ +	+ +	Prooestrus
55					+ + + +	Oestrus
72	+	+ +			+ + +	Metoestrus
79	+ + +	+ +	+		+ + +	„
96	+ + +	+ + +	+ +		+ +	„
103	+	+	+ +			Dioestrus
120	+ + +	+ + +	+ + +			„
127	+ + + +	+	+			„
144	+ + +	+ +	+ +			„
151	+ + +	+ +	+ +			„
168	+	+	+			„
175	+	+	+ +			„
192	+ +	+ +	+			„
199	+	(+)	+ +			„

Tier XII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+ + +	+ + +	+ + +			Dioestrus
31	+ +	+ +	+ + + +			„
48	+	+	+ + +			„
55	+	+	+ + +			„
72	(+)	+	+ + +			Di- bis Prooestrus
79			+	+ +	+	Prooestrus
96		kein Material				
103	+ + +	+ +	+			Dioestrus
120	+ + +	+ + +	+ +		+	„
127	+ + + +	+ + +	+ +			„
144		kein Material				
151	+ + +	+ + +	+ + +			Dioestrus
168	+ + + +	+	+			„
175	+	+	+			„
192	+	+ +	+			„
199	+ + +	+ + +	+ +			„

Gruppe B: Die alkalisch ernährten Tiere.

Tier I.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24		kein Material				
31	++	++	++			Dioestrus
48	+	+	+++			„
55	+	(+)	+++			Di-bis Prooestrus
72		(+)	+++			Di-bis Prooestrus
79			+++			Prooestrus
96	++	++	++			Dioestrus
103	++	+	+ ++			„
120	+++	+	+			„
127	+ ++	+	+			„
144	+	++	++			„
151		kein Material				
168	+	++	+++			„
175	+	++	+++			„
192		kein Material				„
199	+++	++	++			„

Tier II.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	++ +	+	+			Dioestrus
31	+++	+	+			„
48	+	++	++			„
55	+	++	++ +			„
72	+	+	+++			Di-bis Prooestrus
79			+++			Prooestrus
96			+	++		„
103			++	++		„
120	+++	+++	+ +			„
127	+ ++	+++	+++			„
144	+ ++	+++	+++			„
151	+++	++ +	++ +			„
168	++ +	+++	+++			„
175	+++	++	+++			„
192	+	++	+++			„
199	+	+	++			„

Tier III.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+++	++	++			Dioestrus
31	+	+	+			„
48			Kein Material			
55	++	++	+++			Dioestrus
72	+		+++			Di- bis Prooestrus
79			++++			Prooestrus
96			+	+		„
103			++			„
120	+	+	++			Dioestrus
127	+++	++	+++			„
144	++++	++	+++			„
151	++	++	++			„
168	+	+	+			„
175	+	+	+			„
192	++++		+			„
199	++++	(+)	+			„

Tier IV.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	+	++			Dioestrus
31	+	++	++			„
48	+	+	+++			„
55		++	+++			Di- bis Prooestrus
72			+++	++		Prooestrus
79			+++	+		„
96	+++	++	++			Dioestrus
103	++++	+	+			„
120	+++	++	+++			„
127	++++	+	+			„
144		kein Material				
151	+	+	+			„
168	+++	+	+			„
175	+++	+	+			„
192	+++	++	++			„
199	kein Material					

Tier V.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+++	+	++			Dioestrus
31	+++	+	++			„
48	++	++	++			„
55	+	+	++		+	„
72			+++			Prooestrus
79			+++			„
96		+	+++			Di-bis Prooestrus
103	++	++	++			Dioestrus
120			kein Abstrich			
127	+++	++	++			„
144						
			gestorben			

Tier VI.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	+	+			Dioestrus
31	++	+	+			„
48	++	+	++			„
55	+	+	++			„
72			+++	+		Prooestrus
79			+++			„
96	+	++	+++			Dioestrus
103	++	++	+++			„
120	++++	+	++			„
127	+++	+	++			„
144	+	+	+			„
151	+		+			„
168	++		+			„
175	++	++	++			„
192	++	++	+			„
199	++	++	++			„

Tier VII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24			kein Material			
31	++	++	+			Dioestrus
48			kein Material			
55	++	++	+			Dioestrus
72		+	++			„
79		++	++			„
96		+	+++			Di-bis Prooestrus
103		+	+++			Di-bis Prooestrus
120	++	++	+++			Dioestrus
127	+++	++	++			Dioestrus
144	++++	+	+			„
151	+++	+	+			„
168		gestorben				„

Tier VIII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	++		+			Dioestrus
31	+++	+	++			„
48	++	++	++			„
55	+	+++	++			„
72	+	+	++			Di-bis Prooestrus
79		+	++			Di-bis Prooestrus
96	+	+	+++			Di-bis Prooestrus
103		+	+++			Di-bis Prooestrus
120	+	+	+++			Dioestrus
127	+	++	+++			Dioestrus
144		gestorben				

Tier IX.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	+	++	+			Dioestrus
31	+	++	+			„
48	++++		+			„
55		kein Material				
72	++	+	+++			„
79	+	+	+ + +			Di- bis Prooestrus
96	+		+++			Di-bis Prooestrus
103	+	+	+++			Di-bis Prooestrus
120	++	++	++			Dioestrus
127	+++	++	+ +			„
144	+++	++	+ +			„
151		kein Material				„
168	+ +	+ +	+ +			„
175	+ +	+	+			„
192	+ +	++	+ ++			„
199	+	+	+			„

Tier X.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24			kein Material			Dioestrus
31			„ „			„
48	+ + + +					„
55	+ + +	++	+++			„
72	+++	++	+++			„
73	++	+ +	+ + +			„
96	+	+	+++			„
103	+ +	+	+ + +			„
120	++	++	+++			„
127	+++	+++	++			„
144	+	+	+			„
151	+	+	+			„
168	+++	+++	+ + +			„
175	+++	+ + +	+++			„
192	++	+	+ + +			„
199	+	+	++			„

Tier XI.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24	++	+	+			Dioestrus
31			kein Material			
48	+	+	+++			„
55		+	+++			Di- bis Prooestrus
72			++			Prooestrus
79					+++	Oestrus
96	++	++	+		+++++	Metoestrus
103	++	++	++		+++	„
120	+++	+++	++		+	Dioestrus
127	++	++	++			„
144	+	+	+			„
151	++++	+	+			„
168		gestorben				

Tier XII.

Stunden	Schleim	Leukoz.	Epithel.	Krissel	Schollen	Stadium
24			kein Material			
31	++	++	++			Dioestrus
48	++	++	++			„
55	+	+	++			„
72		+	+++			Di- bis Prooestrus
79			+		++++	Pro- bis Oestrus
96					+++++	Oestrus
103	++	++	++		++	Metoestrus
120	++++	++++	+			Dioestrus
127	+++	+++	+			„
144	++	+	+			„
151	+	++	+			„
168	++	+++	+++			„
175	+++	+++	+++			„
192	+++	+++	+++			„
199	+++	+++	+++			„

Von den 6 in der gewöhnlichen Weise ernährten Tieren stellte sich das Schollenstadium bei 3 Mäusen in der Zeit zwischen 55 und 72 Stunden, bei 2 Mäusen zwischen 48 und 55 Stunden wieder ein. Bei einem Tier ließ sich ein einwandfreier Oestrus nicht nachweisen.

Aus den Tabellen der Gruppe A ist zusammengefaßt folgendes zu entnehmen: Bei 7 Tieren (Nr. 1—7) trat der Oestrus auf zwischen 55 und 72 Stunden. Drunter befinden sich zwei Tiere (Nr. 6 und 7), deren Abstriche nur das Stadium des Prooestrus und des Metoestrus ergaben, bei denen also ein in der Zwischenzeit aufgetretener Oestrus angenommen werden darf.

Bei 3 Mäusen (Nr. 8—10) trat der Oestrus zwischen 72 und 79 Stunden auf. Auch hier zeigte eine Maus (Nr. 10) nur das Stadium des Prooestrus, und des Metoestrus, so daß auch hier ein in der dazwischenliegenden Zeitperiode aufgetretenes Schollenstadium anzunehmen ist.

Bei einer Maus (Nr. 11) trat der Oestrus zwischen 48 und 55 Stunden auf.

Bei einem weiteren Tier (Nr. 12) kann nichts Bestimmtes angegeben werden. Möglich wäre evtl. das Auftreten des Schollenstadiums zwischen 79 und 96 Stunden. Jedoch läßt sich dieses Ergebnis nicht verwerten.

Nach der B. Zondek'schen Definition einer Mäuseeinheit hat ein Oestrus nach rund 80 Stunden bei sechsmaliger Injektion im Verlauf von 48 Stunden aufzutreten. Wir injizierten die wässerige Follikulinlösung innerhalb 7—8 Stunden in 2 Portionen und erhielten in den meisten Fällen einen Oestrus nach 55—72 Stunden.

Es ist nachgewiesen, daß die Brunstreaktion sowohl von der absoluten Hormonmenge wie auch von der Art und der Zeitdauer der Hormonzufuhr abhängt (B. Zondek, „Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens"). Das frühere Auftreten des Oestrus bei den obigen Versuchen kann also sehr wohl mit dem kürzeren Zeitraum, innerhalb dessen die Injektionen erfolgten und wodurch eine raschere Resorption eintrat, sowie mit den 1 Mäuseeinheit überschreitenden Hormonmengen zusammenhängen.

Ein früheres oder späteres Auftreten des Oestrus bei den sauer ernährten Tieren kann im Vergleich zu den Ergebnissen bei den Kontrolltieren nicht angenommen werden, denn es ist festgestellt, daß bei einer starken Gewebsübersäuerung der Oestrus ungefähr zur gleichen Zeit wie bei den normal ernährten Tieren wieder auftritt, d. h. daß die Follikulinwirksamkeit bei einem bestimmten Grad der Gewebsübersäuerung, wie wir ihn erreichen konnten, nicht verändert wird. Die Möglichkeit einer Beinflussung der Follikulinwirkung nach irgend einer Richtung hin durch eine noch stärkere Säuerung der Gewebe ist damit nicht ausgeschlossen.

Das verschieden zeitliche Wiederauftreten des Schollenstadiums bei den sauer ernährten Tieren, das ja schon bei normal Ernährten gewissen zeitlichen Schwankunegn unterworfen ist, dürfte wohl in der Hauptsache in individuellen Verschiedenheiten der Tiere begründet sein. Es besteht aber auch die Möglichkeit, diese Schwankungen bis zu einem gewissen Grad auf die nicht andauernd gleichmäßige Durchsäuerung der Gewebe zurückzuführen, die ja in dem zwischen 5.2 und 6.2 schwankendem pH-Wert zum Ausdruck kommt. In diesem Sinne ließe sich vielleicht auch das bei Tier Nr. 11 beobachtete frühe Auftreten des Oestrus erklären: möglicherweise könnten hier gerade die für die Wirksamkeit des Follikulins optimalsten Bedingungen in der physiko-chemischen Beschaffenheit der Gewebszellen vorhanden gewesen sein. Jedoch kann auf Grund eines einzigen solchen Ergebnisses nichts Bestimmtes ausgesagt werden, zumal ja auch bei den Kontrolltieren zweimal zur selben Zeit sich wieder der Oestrus einstellte.

Faßt man nun die Abstrichergebnisse der alkalisierten Tiere zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Bei 6 Mäusen trat zwischen 55 und 79 Stunden ein Prooestrus auf. Schollen ließen sich n i e nachweisen.

Bei 4 Mäusen ergaben die Abstriche in der Zeit zwischen 55 und 103 Stunden ein Stadium, das am ehesten als zwischen Di- und Prooestrus liegend bezeichnet werden kann.

Nur bei 2 Tieren ließ sich das reine Schollenstadium nachweisen, zwischen 72 und 96 Stunden.

Ganz allgemein betrachtet, läßt sich aus diesen Ergebnissen der Schluß ziehen, daß bei alkalischer Ernährung die Wirksamkeit des Follikulins aufgehoben oder mindestens gehemmt ist. Bei den Mäusen Nr. 1—6 kam es lediglich zu dem Stadium des Prooestrus, während bei den Tieren Nr. 7—10 nicht einmal dieses Stadium einwandfrei ausgelöst wurde. Nur bei 2 Tieren trat der Oestrus wieder auf.

Während also bei den Tieren der Gruppe A, wenn auch unter gewissen zeitlichen Verschiebungen, so doch mit nur einer Ausnahme, immer ein Oestrus aufgetreten ist oder zum mindesten auf einen solchen geschlossen werden konnte, fällt bei den alkalisierten Mäusen auf, daß bei den einzelnen Tieren ganz verschiedene Stadien erreicht wurden. Nur zweimal kam es zu einem Schollenstadium.

Im Lichte der H. Z o n d e k 'schen Theorie der Hormonwirkung betrachtet, lassen sich diese Erscheinungen gut erklären. Es wurde oben ausgeführt, daß der Harn dieser Tiere nicht fortlaufend gleichmäßig alkalisch war. Manchmal ließen sich sogar Werte finden, die um den Neutralpunkt schwankten. Dementsprechend dürften auch stärkere Schwankungen in der Elektrolytkonstellation der Gewebe angenommen

werden. Somit mußte auch die Wirksamkeit des Follikulins Schwankungen aufweisen. Das Auftreten des Oestrus kann demnach wohl so erklärt werden, daß bei den beiden in Betracht kommenden Tieren der pH-Wert am meisten nach der sauren Seite neigte, und daß somit auch für die Wirksamkeit des Follikulins im Vergleich zu den anderen alkalisch ernährten Tieren die relativ günstigsten Verhältnisse an der Peripherie geschaffen waren.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Zondek'sche Theorie der Hormonwirkung auch für das Ovarialhormon gültig ist, wobei aber hervorgehoben werden soll, daß unsere Ergebnisse zunächst nur für das Tier gültig sind. Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob diese Gesetzmäßigkeit auch für den menschlichen Organismus zutreffend ist.

Zusammenfassung.

1. Bei sauer ernährten, reifen, kastrierten Mäusen, bei denen ein bestimmter Säuregrad erreicht wurde, wird nach Follikulininjektionen die Brunstreaktion nicht verändert; sie verläuft wie bei normal ernährten Tieren.

2. Bei alkalisierten, reifen, kastrierten Mäusen kommt es nicht zur Oestrusbildung. Die Wirksamkeit des Follikulins ist hier aufgehoben oder zum mindesten stark gehemmt.

Herrn Privatdozent Dr. Bock, Oberarzt an der Medizinischen Klinik Tübingen, danke ich bestens für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausführung.

Lebenslauf.

Am 14. Februar 1908 wurde ich, Hans Dietz, als Sohn des Prokuristen Wilhelm Dietz in Heilbronn a. N. geboren. Dort besuchte ich das Realgymnasium und legte im Jahre 1926 die Reifeprüfung ab. Hierauf widmete ich mich dem Studium der Medizin an den Universitäten Wien, Tübingen, Berlin und München. Nach Absolvierung des medizinischen Staatsexamens an der Universität Tübingen war ich von März 1932 bis März 1933 an der medizinischen Klinik Tübingen als Medizinalpraktikant tätig.

Literaturverzeichnis.

1) Kretschmer, W.: Ueber die Beeinflussung der Adrenali
wirkung durch Säure.
Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 57, 1907.

2) Fröhlich, A. u. Pollak, L.: Ueber Zuckermobilisierung in d
überlebenden Kaltblüterleber. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak
Bd. 77, 1914.

3) Elias, H. u. Sammartino, U.: Die Beziehungen von Säu
und Alkali zur Adrenalinglykosurie.
Biochem. Zeitschr. Bd. 117, 1921.

4) Gottschalk, A. u. Pohle, E.: Untersuchungen über d
Mechanismus der Adrenalinhyperglykämie.
Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 55, 1922.

5) Abderhalden, E. u. Wertheimer, E.: Ueber den Einfl
der Ernährung auf die Wirkung des Insulins.
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, 1924.

6) Abderhalden, E. u. Wertheimer, E.: Insulin- und Ad
nalinwirkung bei verschiedenartig ernährten Tieren. Insulin- u
Adrenalinwirkung bei Verabreichung „saurer" bezw. „basische
Nahrung.
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, 1924.

7) Mc Carrison, R.: The funktion of the Adrenalglands and
relation to concentration of hydrogen ions.
British Med. Journ. Nr. 3238, 1923.

8) Zondek, H. u. Reiter: Hormonwirkung und Kationen.
Klin. Wochenschr. 1923, 29.

9) Zondek, H. u. Ucko, H.: Hormonwirkung und Wasserstof
ionenkonzentration.
Klin. Wochenschr. 1924, 33 und 44.

10) Zondek, Bernh.: Die Hormone des Ovariums und des Hyp
physenvorderlappens.

11) Neumann, R. O.: Das Brot.
Die Volksernährung. 1. Heft, 1922.